

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. R. Duesberg

Experimentelle Studien über die Beeinflussung
der Wirkung sympathomimetischer Amine
auf den Blutdruck nach Gaben
des Monoamino-oxydasehemmers
Marsilid beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
WILHELM SCHONER
aus Nürnberg

Mainz 1962

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

Direktor: Prof. Dr. R. Duesberg

Experimentelle Studien
über die Beeinflussung der Wirkung
sympathomimetischer Amine
auf den Blutdruck
nach Gaben des Monoamino-oxydasehemmers
Marsilid beim Menschen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Wilhelm Schoner
aus Nürnberg
Mainz
1962



Dekan: Prof. Dr. med., Dr. phil. nat. K. L a n g
Referent: Prof. Dr. med. H. S p i t z b a r t h
Korreferent: Prof. Dr. med. R. D u e s b e r g

Experimentelle Studien über die Beeinflussung der Wirkung sympathomimetischer Amine auf den Blutdruck nach Gaben des Monoamino-oxydase-hemmers Marsilid beim Menschen.

Einleitung und Fragestellung.

Bald nach der Entdeckung der Monoamino-oxydase durch HARE (1928) und BERNHEIM (1931) fanden BLASCHKO, RICHTER und SCHLOSSMANN (1937), daß auch Adrenalin in vitro durch dieses Ferment abgebaut wird. Es ist im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet und findet sich beim Menschen in fast allen Organen, wo es mit den Strukturelementen der Zelle verknüpft zu sein scheint (ZELLER, 1951). Die stärkste Konzentration konnte in der Leber nachgewiesen werden, wo es zu 75% an die Mitochondrien gebunden ist. Geringere Mengen finden sich in Niere, Herz und Gehirn und den Gefäßwänden (BURN, BURN und ROBINSON).

Substrate der durch Methylenblau und Octylalkohol hemmbaren (ZELLER, 1951) Monoamino-oxydase sind aliphatische Amine und Amine mit einem aromatischen Ring. Eine merkliche Abnahme der Oxydationsrate ist zu beobachten, wenn sich am β -C-Atom eine Hydroxylgruppe befindet, während α -methylierte Amine von Monoamino-oxydase nicht abgebaut werden können (ZELLER, GUGGENHEIM).

Die Wirkung der Sympathomimetica wird seit den Veröffentlichungen von GADDUM (1938), GADDUM und KWIATKOWSKI (1939) und HEEGAARD und ALLES (1943) durch die kompetitive Hemmung der Monoamino-oxydase durch diese Substanzen und die dadurch bedingte längere Wirksamkeit des Adrenalins erklärt (BURN und ROBINSON, 1951, 1952; BURN, 1952; HEIM, 1947;

HEIM und BÄNDER, 1950). Jedoch bezweifelte schon 1940 RICHTER und RICHTER und Mac INTOSH die Ausschließlichkeit des Abbaus durch die Monoamino-oxydase, und damit den Wirkungsmechanismus der kompetitiven Hemmung der Monoamino-oxydase (RICHTER und TINGLEY, 1939).

Erst seit der Entdeckung der starken Hemmwirkung von 1-Isonicotinyl-2-isopropylhydrazin (Marsilid, Iproniazid) auf die Monoamino-oxydase in vitro (ZELLER, BARSKY, FOUTS, KIRCHHEIMER und van ORDEN, 1952) und in vivo durch ZELLER und BARSKY (1952) war es leichter geworden, die Abbauwege des Adrenalins weiter zu verfolgen. Untersuchungen durch SCHAYER und Mitarbeiter (1953) an mit C¹⁴ markiertem Adrenalin führten zu der Annahme, daß die Monoamino-oxydase eine größere Rolle im Abbau dieses Hormons spiele; während v. EULER und HELLNER-BJÖRKMAN (1955), v. EULER und ZETTERSTRÖM (1955) und HOLTZ, STOCK und WESTERMANN (1956) der Monoamino-oxydase für den Abbau des Adrenalins keine besondere Bedeutung zuerkannten. Aufbauend auf die Erkenntnisse von SCHAYER (1953) untersuchten GRIESEMER, BARSKY, DRAGSTEDT, WELLS und ZELLER (1953) die Wirkungsbeeinflussung sympathomimetischer Amine, wobei sie potenzierende Wirkungen auf die Nickhautkontraktionen, aber keine Veränderungen des Blutdruckes fanden. Von BALZER und HOLTZ (1956), CORNE und GRAHAM (1957), HORNY-KIEWICZ (1958) und GOLDBERG und SJOERDSMA (1959) wurde diese Frage an Tieren weiter untersucht. Viele dieser Studien wurden mit Marsilid durchgeführt; die Ergebnisse variieren allerdings je nach Tierart und Technik. Die bisher in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse, die das Verhalten der Sympathomimetica nach Monoamino-oxydasehemmern am Blutdruck registrierten, sind in Tab. I zusammengestellt. Neuerdings wurde von HORWITZ, GOLDBERG und SJOERDSMA (1960) die Wirkungsveränderungen von Dopamin, Nor-

Tab. I: Beeinflussung der Wirkung natürlicher sympathomimetischer Amine durch Monoaminoxidasehemmer

Autoren	Monoaminoxidasehemmerstoff	Versuchsobjekt	Dopamin 	Nor-adrenalin 	Adrenalin 	Tyramin 	Phenylethylamin 
GRIESEMER, BARSKY, DRAGSTEDT, WELLS & ZELLER (1953)	Marsilid	Katze			Ø	Ø	Ø
BALZER & HOLTZ (1956)	Marsilid	Katze	+	+	+	+	
CORNE & GRAHAM (1957)	Marsilid	Katze				+	
HORNKYKIEWICZ (1958)	Marsilid	Meerschweinchen	++ *				
GOLDBERG & SJOERDSMA (1959)	Marsilid JB 516, JB 535, R6-50700, Harmamin, Harmalin	Mund	++	Ø		+	
HORWITZ, GOLDBERG & SJOERDSMA (1960)	JB 516 Nialamid	Mensch	++	+			

Zeichenklärung: Ø = ohne Wirkungsveränderung; + = Verstärkung der Wirkung
*) Potenzierung der Blutdrucksenkung

adrenalin und Methoxamin durch verschiedene Mono-amino-oxydasehemmer auch beim Menschen untersucht.

Die aus Tab. I ersichtlichen Differenzen erinnern daran, daß für die Inaktivierung des Adrenalins und Noradrenalins verschiedene Wege in Frage kommen (REBHUHN und FEINBERG). Es wäre deshalb verständlich, wenn die Hemmung der Amino-oxydase sich auf die Wirkung verschiedener Amine verschieden auswirken würde.

Als weitere Inaktivierungswege werden diskutiert:

Die Ausscheidung des unveränderten Adrenalin mit dem Urin (HOLTZ, CREDNER und KRONEBERG, 1947; HOLTZ, KRONEBERG und SCHÜMANN, 1950; KRONEBERG und SCHÜMANN, 1950; SCHAYER, 1951 a),

die Bindung an Schwefelsäure (RICHTER, 1940; RICHTER und Mac INTOSH, 1940 - 1942),

die Bindung an Glukuronsäure (HOLTZ, KRONEBERG und SCHÜMANN), die nach Versuchen von SCHAYER (1951 b) vorwiegend in Darm und Leber stattfindet,

der Abbau durch die Cytochromoxydase zu Adrenochrom (GREEN und RICHTER, 1937; GUGGENHEIM), der von SCHYAER und SMILEY (1953) bestritten wird.

Weiterhin wird nach den Untersuchungen von AXELROD (1957), AXELROD, INSCOE, SENOH und WITKOP (1958), sowie AXELROD, SENOH und WITKOP (1958) an mit C^{14} markiertem Adrenalin die Beteiligung der O-Methyltransferase angenommen. Nach AXELROD und TOMCHICK (1958) dienen ihr alle Catechole ohne Beachtung der aromatischen Seitenkette als Substrate. Auf der anderen Seite wird keines der Monophenole O-methyliert. Das Ferment wird durch Jodessigsäure und Schwermetallsalze gehemmt. Pyrogallol, eine Substanz, die die Wirkungsdauer von Adrenalin beträchtlich verlängert (BACQ, 1936), hemmt ebenfalls die Catechol-O-methyltransferase (AXELROD und LAROCHE, (1959); IMAIZUMI, HASHIMOTO, OKA (1961)).

Viele der hier aufgeführten Wege sind umstritten. Die Diskussion der letzten Jahre schrieb bald der O-Methyltransferase (AXELROD et al., 1958; LA BROSSE et al., 1958; AXELROD et al., 1959), bald der Mono-amino-oxydase (SCHAYER, SMILEY, DAVIS und KOBAYASHI, 1955; KIRSHNER et al. 1958, 1959) die bedeutsamste Rolle bei der Inaktivierung des Adrenalin zu. Neuere Untersuchungen von KIRSHNER (1960) und DE SCHAEPPDRYVER und KIRSHNER (1961) scheinen zwei größere alternierende Wege - oxydative Desaminierung und O-Methylierung - und zwei kleinere Abbauewege - Konjugierung und eine noch unbekannte Reaktion - als Inaktivierungsmechanismen anzuzeigen. In Abb. 1 werden die bis jetzt bekannten Abbauewege dargestellt, wie sie von KIRSHNER (1959) und AXELROD (1958) angegeben wurden.

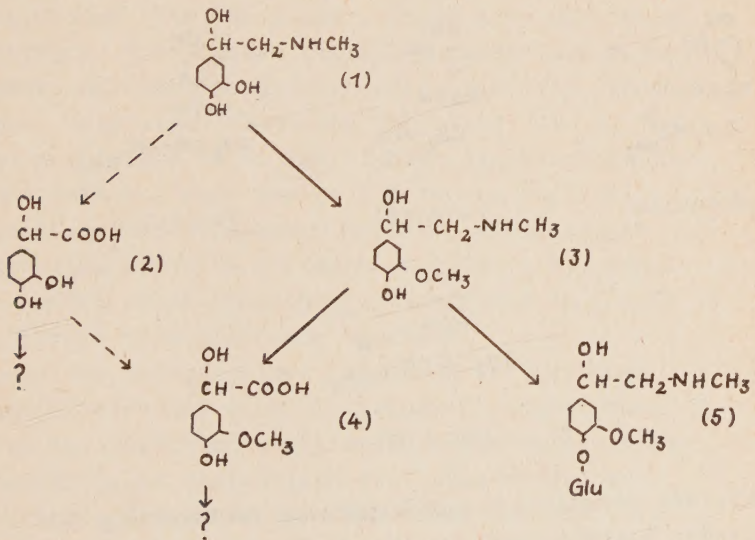
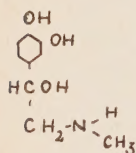
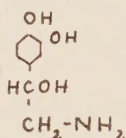


Abb. 1 : Abbauewege des Adrenalins (modifiziert n. AXELROD und KIRSHNER). Es bedeuten: 1 = Adrenalin; 2 = 3,4-Dihydroxymandelsäure; 3 = Metadrenalin; 4 = 3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure; 5 = Metadrenalin-Glucuronid. Glu = Glucuronsäure. Die gestrichelten Pfeile gehen die Reaktionen an, die KIRSHNER zusätzlich annimmt.

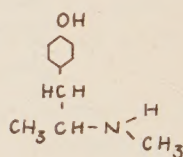
Monoamino-oxydasehemmer werden in der Klinik in großem Umfang zur Behandlung von Depressionen, Angina pectoris, Hypertonie und zur Bekämpfung starker Schmerzzustände bei Arthrosis- und Carcinomkranken verwendet. Die unterschiedliche Wirkung sympathomimetischer Substanzen auf den Blutdruck bei Tieren und das Wissen um die Erhöhung des Adrenalinspiegels im Gehirn nach Monoamino-oxydasehemmern (PLETSCHER; SPECTOR, PROCOP, SHORE und BRODIE) veranlassten dazu, das Verhalten sympathomimetischer Amine nach Marsilid beim Menschen zu studieren. Da bisher mit einer Ausnahme (HORWITZ et al.) nur die auch natürlicherweise im Körper vorkommenden Substanzen untersucht wurden, verglichen wir das Verhalten von Adrenalin, Novadral, Veritol und Pervitin vor und nach Behandlung mit Marsilid.



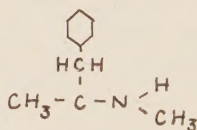
Adrenalin



Novadral



Veritol



Pervitin

Außerdem veranlasste die klinische Beobachtung des fehlenden Effektes auf den Blutdruck nach der peroralen Verabreichung des Novadrals in der üblichen Dosierung (3 - 9 mg) zu prüfen, ob auch nach Vorbehandlung mit Marsilid die Blutdrucksteigerung fehle.

Methodik.

Die folgenden Untersuchungen wurden an 4 Studenten und 2 weiteren Probanden, die sich freiwillig zur Verfügung gestellt hatten, durchgeführt. Sie befanden sich im Alter von 21 bis 30 Jahren und waren herz- und kreislaufgesund. Bei ihnen wurden die Infusionsmengen pro Minute, die einen Blutdruckanstieg von 25 bis 30 mm Hg verursachten, vor und nach Behandlung mit Marsilid festgestellt und miteinander verglichen. Die Infusionen wurden durchgeführt mit Adrenalin (L-O-Dioxyphenyl-aethanolmethylamin, Suprarenin, Farbwerke Hoechst A.G.), m-Oxyphenylaethanolamin-hydrochlorid (Novadral, Diwag Chemische Fabriken) und p-Oxyphenyl-2-methylaminopropan (Veritol-Sulfat, Knoll A.G.-Chemische Fabriken). 3 Probanden erhielten zusätzlich Phenyl-2-methylaminopropan-hydrochlorid (Pervitin, Temmler Werke, Vereinigte Chemische Fabriken). Die 2. Infusion erfolgte am 8. Tag nachdem die Versuchspersonen vorher 7 Tage per os (je 100 mg täglich) 1-Isonicotinyl-2-isopropylhydrazin als Phosphat (Marsilid, Deutsche Hoffmann-La Roche A.G.) erhalten hatten. Alle Sympathomimetica waren in physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Nach dem Anlegen einer langsamen intravenösen Tropfinfusion mit physiologischer Kochsalzlösung wurde das Eintreten stabiler Kreislaufverhältnisse abgewartet. In 2-minütigen Abständen wurde der arterielle Blutdruck nach KOROTKOFF und die Pulsfrequenz durch Tasten der Arteria radialis gemessen. Nach Beginn der Infusion mit Sympathomimetica durch Umlegen eines Zweiwegehahnes wurde im gleichen Abstand die Tropfenzahl pro Minute bestimmt. War der Blutdruck um den oben angegebenen Betrag gestiegen, so wurde dieser für mindestens

10 Minuten bei gleicher Tropfenzahl/Minute auf der erreichten Höhe gehalten. Der Blutdruckabfall wurde bis zum Erreichen der Ausgangslage verfolgt.

Sämtliche Infusionen erfolgten in der oben angegebenen Reihenfolge an einem Tag. Zwischen ihnen wurde der Ruheblutdruck für 10 Minuten beibehalten.

Bei 4 Probanden wurden vor, während und nach der Adrenalin-Infusion die Herzaktionen im Ekg registriert.

Bei 7 weiteren herz- und kreislaufgesunden Probanden im Alter von 26 - 58 Jahren beiderlei Geschlechtes wurden zusätzlich die Infusionsmengen pro Minute mit Novadral vor und nach 6 - 9 tägiger oraler Einnahme von 100 mg Marsilid täglich verglichen.

Bei 14 männlichen herz- und kreislaufgesunden Probanden im Alter von 19 - 57 Jahren wurden nach peroraler Einnahme von 60 mg Novadral als Dragées Blutdruck und Pulsfrequenz über einen Zeitraum von 4 - 6 Stunden verfolgt. Bei 5 von ihnen wurden Blutdruck und Pulsfrequenz nach einer Vorbehandlung mit insgesamt 700 bis 1500 mg Marsilid per os (100 mg/die) bei gleicher Dosis Novadral nochmals über 6 Stunden kontrolliert.

Bei 3 Versuchspersonen wurde die Dauer der potenzierenden Wirkung des Marsilids auf Novadral an Hand von wiederholten Infusionen verfolgt.

Tab. II: Beeinflussung der Wirkung sympathomimetischer Amine bei intra-venöser Applikation durch Marsilid auf den Blutdruck.

Lfd. Nr.	Probanden	ADRENALIN				NOVADRAL				VERITOL			
		syst	diast	p/Min	nach syst	diast	p/Min	nach syst	diast	p/Min	syst	diast	p/Min
1.	WILHELM SCH.	125	80		125	80		120	75		125	80	
		160	80	12,0	160	65	18,0	110	80,0	165	95	42,0	160
2.	VOLKER B.	125	80		125	90		130	80		120	80	
		180	60	10,0	180	60	9,6	160	110	95,0	155	11,0	147,0
3.	BURKHARD H.	125	80		125	75		125	75		125	85	
		185	60	18,6	160	65	10,4	160	100	40,0	160	90	128,0
4.	ECKHARD L.	110	80		115	80		120	90		125	85	
		180	55	11,2	155	55	11,2	165	110	80,0	165	100	100,0
5.	RAZA G.	115	80		110	70		120	80		120	75	
		180	60	11,2	160	60	8,8	155	100	72,0	155	80	96,0
6.	JÜRGEN J.	120	80					125	85		125	80	
		140	60	8,8				165	85	96,0	165	80	128,0

Blutdruckwerte in mm Hg; die ersten Werte geben den Ruheblutdruck, die zweiten das für mindestens 10 Minuten erreichte Maximum der Blutdruckerhöhung wieder; vor = Werte vor Marsilidbehandlung; nach = Werte nach Marsilidbehandlung. Amino-oxylasenerhebung mit 100mg Marsilid (100 mg/die) per os.

Tab. III: Beeinflussung der Wirkung von Novadral auf den Blutdruck bei intravenöser Applikation durch den Monoamino-oxydasehemmer Marsilid.

Lfd. Nr.	Versuchs- personen	Marsilid- dosis (mg)	Novadral- μ /Min		Blutdruck (mm Hg)			
			vor	nach	vor		nach	
					syst.	diast.	syst.	diast.
1.	Anni K.	600	96	32	115 180	70 110	110 190	70 110
2.	Jürgen S.	800	60	30	125 165	75 105	115 170	80 110
3.	Rudolf Sch.	800	65	44	115 165	80 105	110 160	80 120
4.	Hans B.	800	72	48	120 160	90 105	105 160	80 100
5.	Elisabeth H.	800	102	32	105 145	70 100	110 150	80 100
6.	Franz R.	800	62	40	130 160	90 100	125 150	90 105
7.	Karl B.	900	62	28	125 155	80 110	110 165	70 105

Die ersten Werte geben den Ruheblutdruck, die zweiten das für mindestens 10 Minuten gehaltene Maximum der Blutdruckerhöhung wieder; vor = Werte vor Marsilidbehandlung; nach = Werte nach Marsilidbehandlung.

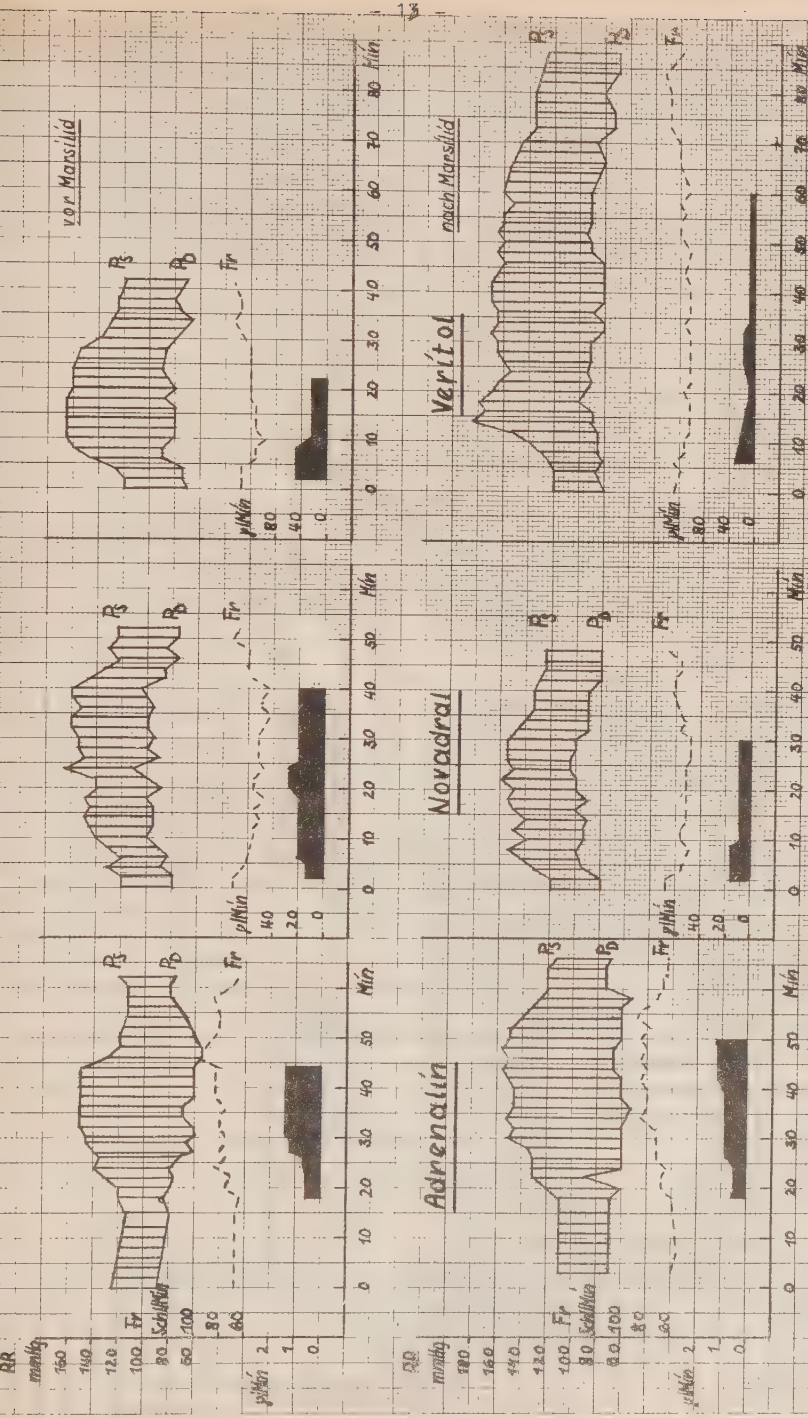


Abb. 2: Veränderungen der Dosen verschiedener Sympathomimetica nach Vorbehandlung mit 700 mg Marsilid bei Prob. Raza G.

Ergebnisse.

Die Infusionsmengen, die einen Blutdruckanstieg von 25 - 30 mm Hg vor und nach Behandlung mit Marsilid bewirkten, sind aus Tab. II und III ersichtlich. Typische Verlaufskurven der einzelnen Sympathomimetica sind in Abb. 2 aufgezeigt.

Bei den intravenösen Infusionen mit Adrenalin werden 8,8 - 12,0 μ /Min. vor und 8,8 - 18,0 μ /Min. nach Vorbehandlung mit Marsilid benötigt, um einen Blutdruckanstieg von 25 - 30 mm Hg zu erreichen. Bei einem Probanden (Jürgen J.) war es überhaupt nicht möglich, den Blutdruckanstieg zu erzeugen (Tab. II). An subjektiven Empfindungen wurde häufig Enge- und Druckgefühl im Thorax, sowie Herzstolpern und Kribbeln in den Extremitäten angegeben. Während der Infusion fiel bei allen Probanden die Blässe des Gesichtes auf; Außerdem wurden Arrhythmien, Extrasystolen und mäßiggradige Pulsbeschleunigung beobachtet. Kurze Zeit nach dem Absetzen der Infusion rötete sich bei allen Versuchspersonen das Gesicht stark, was subjektiv als starkes Wärmegefühl empfunden wurde; das Engegefühl ließ nach. Bei vielen Probanden beschleunigte sich die Pulsfrequenz kurzzeitig nach dem Absetzen der Infusion.

Nach Vorbehandlung mit insgesamt 700 mg Marsilid war keine signifikante Änderung der Infusionsmengen zu erkennen, wie die Prüfung auf Zufall und Nichtzufall ergab (Documenta Geigy, 1956); bei Prob. Wilhelm Sch. war dies auch nach 1400 mg nicht der Fall. Jedoch war bei anderen Versuchspersonen eine mäßiggradige Verringerung der Infusionsmengen zu erkennen. Subjektiv empfanden die meisten Probanden die 2. Infusion angenehmer als die erste, das Engegefühl war geringer, Extrasystolen und Arrhythmien seltener. Im Ekg ergaben sich vor und nach Marsilid keine Veränderungen (SCHWEIZER und VON PLANTA).

Bei den Infusionen mit Novadral wurden 60 bis 120 γ /Min. benötigt. Der systolische und diastolische Blutdruck stiegen an, die Pulsfrequenz sank (CREDNER und NEUGEBAUER; ENGELHARDT und SCHÜMANN; KACZMAREK und PUPPE). Subjektiv wurde ein starker Herzschlag angegeben. Nach Marsilid erfolgte eine signifikante Reduzierung der Infusionsmengen auf 24 bis 60 γ /Min. (Tab. II und III); Das Verhalten der Pulsfrequenz entsprach in etwa dem der ersten Infusion.

Diese potenzierende Wirkung war bei 2 Probanden, die 700 und 1000 mg Marsilid erhalten hatten, 2 Wochen nach dem Absetzen der Behandlung nicht mehr vorhanden, bei einem anderen Probanden, der 1400 mg erhalten hatte, dauerte das Abklingen 3 Wochen (Abb. 3).

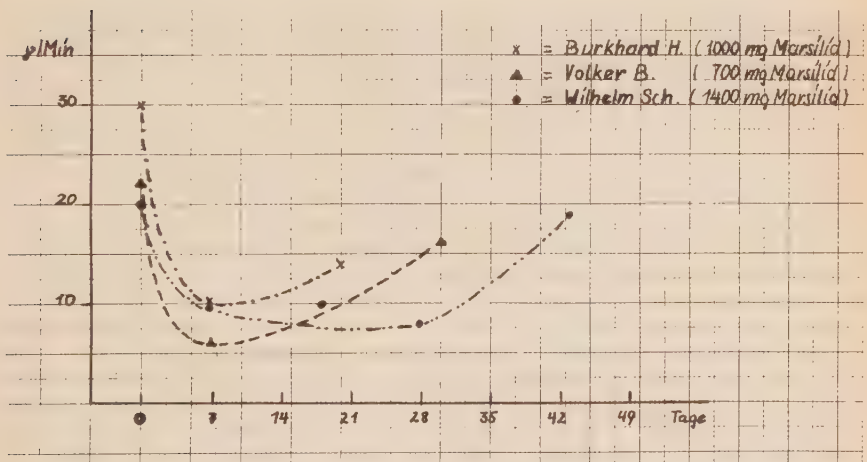


Abb. 3: Dauer des Anhaltens der Wirkungssteigerung von Marsilid auf Novadral bei i.v.-Infusionen nach Absetzen der Marsilidbehandlung.

Von Veritol wurden 96 - 248 μ /Min. benötigt. Es wurde nur der systolische Blutdruck angehoben, der diastolische blieb gleich, die Pulsfrequenz war unverändert bis leicht gesenkt (BIEHLER; BLUMBERGER; MECHELKE, BAUMGARTNER und GUTTMANN; MECHELKE und NUSSER). Nach Monoamino-oxydasehemmern wurde eine bedeutend geringere Menge (32 - 96 μ /Min.) benötigt.

Die Veränderungen des Blutdruckes durch Pervitin waren gering. Bei keinem der 3 Probanden war die Differenz von 25 mm Hg zu erreichen. Die Wirkung setzte sehr langsam ein und hielt sehr lange an. Nach Marsilid konnte die gewünschte Differenz erreicht werden. Bei 2 Versuchspersonen trat nach Vorbehandlung mit Marsilid vorübergehend starke Beruhigung und Müdigkeitsgefühl auf, bei einer anderen erfolgte jedoch mäßige Aufmunterung.

Auffällig war bei allen Sympathomimeticis außer Adrenalin, daß die Wirkung auf den Blutdruck länger als bei der Kontrollinfusion anhielt.

Bei keinem der 11 Probanden, die peroral 60 mg Novadral (= 20 Dragées zu 0,003 g) erhalten hatten, konnten Änderungen des Blutdruck- und Pulsverhaltens während der Beobachtungszeit von 4 - 6 Stunden festgestellt werden. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von AUERBACH (1957), EDELHOFF (1954) TEUTSCH (1955) und MAYER-BIRKHOF (1961) an Hypotonikern. Jedoch trat bei 3 Probanden, die insgesamt 700, 900 und 1000 mg Marsilid erhalten hatten, ein deutlicher Blutdruckanstieg auf, die Pulsfrequenz sank ab. Bei 2 Probanden, die 1200 und 1500 mg Marsilid erhalten hatten, traten 2 - 3 Stunden nach der Einnahme von 60 mg Novadral per os Blutdrucksteigerungen auf, die nach einer weiteren Stunde ihren Höhepunkt mit 195 und 235 mm Hg erreicht hatten (Tab. IV). Eine typische Verlaufskurve vor und nach Marsilidbehandlung zeigt Abb. 4. Bei Proband Rainer Sch.

traten nach dem Einsetzen des Blutdruckabfalles Brechreiz, Erbrechen und starkes Frieren mit überhitzter Haut auf. Die beiden Probanden klagten nach Überschreiten von 160 mm Hg über starke Kopfschmerzen.

Als Nebenwirkungen der Marsilidtherapie wurden Schwindelerscheinungen, Schlafstörungen und Potenzierung der Alkoholwirkung beobachtet (HIPPIUS und KORENKE).

Tab. IV: Beeinflussung der Wirkung von Novadral bei peroraler Applikation auf den Blutdruck vor und nach Behandlung mit Marsilid bei kreislaufgesunden Versuchspersonen.

Lfd Nr.	Versuchspersonen	Novadral (mg)	Effekt	Marsilid (mg)	Effekt ⁺)
1.	Hubert B.	60	ohne	900 1500	nicht sicher sicher (195 mm Hg)
2.	Konrad Sch.	60	ohne	---	---
3.	Rainer Sch.	60	ohne	1200	sicher (230 mm Hg)
4.	Dieter Sch.	60	ohne	---	---
5.	Gerd-Oskar Sch.	60	ohne	---	---
6.	Sradj N.	60	ohne	---	---
7.	Eckhart L.	60	ohne	1200	sicher (170 mm Hg)
8.	Jürgen J.	60	ohne	---	---
9.	Volker B.	60	ohne	600	nicht sicher
10.	Burkhard H.	60	ohne	1000	nicht sicher
11.	Hermann K.	60	ohne	---	---

+) Die Werte in Klammern geben das Maximum der Blutdrucksteigerung, die erreicht wurde, an. Durchschnittlicher Ruhewert 120/80 mm Hg.

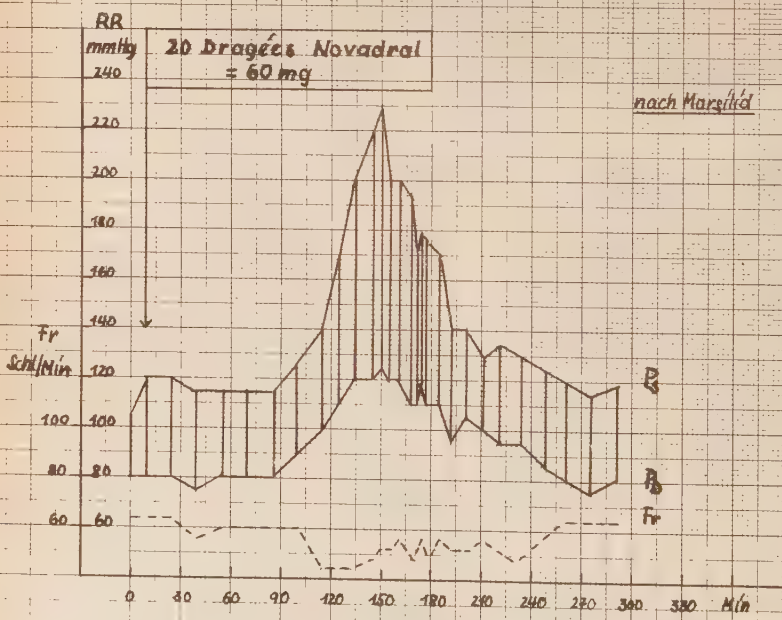
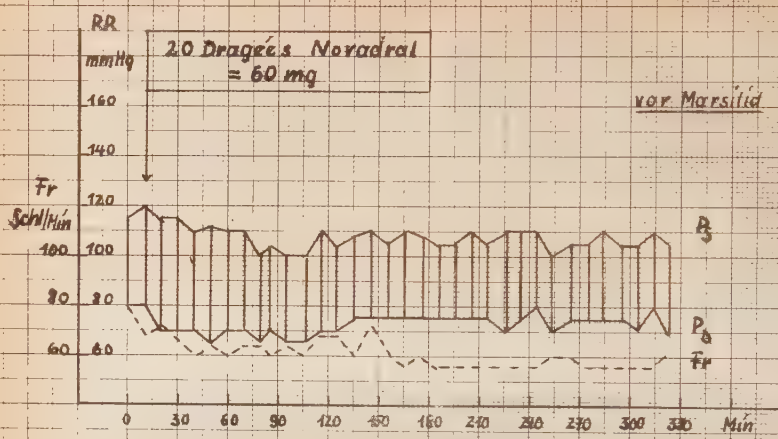


Abb. 4.: Änderung des Verhaltens von Blutdruck und Pulsfrequenz nach peroraler Gabe von 60 mg Novadral nach Vorbehandlung mit 1200 mg Marsilid bei Prob. Rainer Sch. 20 J.

Diskussion.

Nach der Blockierung der Monoamino-oxydase durch Marsilid nehmen die Infusionsmengen, die zur Erreichung des im Kontrollversuch erlangten Blutdruckwertes erforderlich sind, in der Reihenfolge Adrenalin, Novadral, Veritol ab. Dabei war von Adrenalin etwa gleichviel, von Veritol etwa $1/4$ der vorher benötigten Menge erforderlich. Von diesen Substanzen ist jedoch Veritol in vitro kein Substrat der Monoamino-oxydase (ZELLER). Es wirkt sogar als schwacher Hemmstoff (ZELLER). Wenn nach den Vorstellungen von GADDUM, GADDUM und KWIATKOWSKI, und HEEGARD und ALLES die Sympathomimetica durch die kompetitive Hemmung der Monoamino-oxydase wirkten, so wäre es nicht einzusehen, warum nach Vorbehandlung mit dem starken Hemmstoff Marsilid die Verstärkung der Adrenalinwirkung ausbleibt. Wohl ließe sich erklären, daß dem Adrenalin, wie anfangs gezeigt wurde, noch andere Abbauege zur Verfügung stehen und deshalb keine Wirkungsverstärkung auftritt. Es erscheint jedoch vollends unerklärlich, wieso Veritol als starker Monoamino-oxydasehemmstoff und Novadral als Substrat der Monoamino-oxydase durch kompetitive Hemmung des Fermentes in der Lage sein sollten, die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin zu steigern und zu verlängern. Somit dürfte der Monoamino-oxydase beim Abbau des Adrenalin keine besondere Rolle zufallen (RICHTER und Mac INTOSH; RICHTER und TINGLEY; v. EULER und ZETTERSTRÖM; BALZER und HOLTZ; AXELROD, WEIL-MALHERBE und TOMCHICK; LA BROSSE, AXELROD und KETY). Da jedoch bekannt ist, daß Marsilid auch andere Fermentsysteme hemmt (ZELLER et al., 1952; FELDSTEIN; HOAGLAND und FREEMAN; BIEHL und VILTER; ROSEN; DAVISON; WEISSBACH, KING, SJOERDSMA, UDENFRIEND), was sich z.B. klinisch u.a. in der Potenzierung der Alkoholwirkung zeigt (HIPPIUS und KORENKE), wäre es denkbar, daß auch weitere Wege, über die der

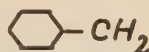
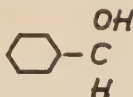
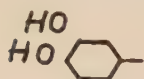
Adrenalinabbau möglich ist, verlegt werden. Es könnten für das Adrenalin demnach andere Wege der Inaktivierung zur Verfügung stehen, die den beiden anderen Substanzen (Novadral und Veritol) aufgrund ihrer anderen Struktur verwehrt sind. Die Wirkungsverstärkung synthetischer Sympathomimetica wäre so erklärlich. KAMIJO, KOELLE und WAGNER sind dieser Fragestellung nachgegangen und fanden, daß die Abbauwege des Adrenalins durch die Cytochromoxydase und die Autoxydation mit Marsilid gehemmt werden. Allerdings tritt dieser Effekt nur nach sehr hohen Dosen Marsilid in vitro ein.

Wenn auch die Wirkungsverstärkung des Novadrals und Veritols durch Hemmung anderer Fermentsysteme nicht sehr wahrscheinlich erscheint, so kann sie jedoch nicht ausgeschlossen werden. So will HOLTZ (1960) die Wirkung sympathomimetischer Substanzen durch Hemmung der O-Methyltransferase erklären (IMAIZUMI, HASHIMOTO, OKA, 1961).

Nach FLECKENSTEIN, FLECKENSTEIN und BASS sowie FLECKENSTEIN und STOCKLE wirken die Sympathomimetica der Brenzkatechinreihe direkt, die Phenylalkyl-derivate indirekt auf die glatte Muskulatur. Nach operativer Entfernung des Ganglion cervicale superius steigt die Empfindlichkeit für Sympathomimetica der Brenzkatechinreihe (Adrenalin, Noradrenalin) stark an, während die Wirksamkeit der Phenolabkömmlinge etwa entsprechend der Abnahme der Noradrenalinkonzentration im denervierten Nerven abnimmt. Gleiche Effekte ergaben sich nach intravenösen Gaben von Cocain, einem Amino-oxydasehemmer (HEIM). SCHÜMANN und WEIGMANN (1960) machten die schon von FLECKENSTEIN vermutete Freisetzung von Noradrenalin aus der Nervenfaser wahrscheinlich; wobei die Phenylalkylamine das wahrscheinlich im Nerven als Amin-Mg-ATP-Eiweißkomplex (CARLSSON und HILLARP; SCHÜMANN, 1958; BELLEAU) gebundene Adrenalin aus seiner Bindung verdrängen

und sich an seine Stelle setzen (SCHÜMANN und PHILIPPU). Jedoch wird diese Annahme von MUSCHOLL (1960), KUSCHINSKY, LINDNER, LÜLLMANN und MUSCHOLL (1960) bestritten.

Teilt man die in dieser Arbeit untersuchten Substanzen in die von FLECKENSTEIN aufgestellten Gruppen ein (Abb. 5), so ergibt sich, daß die indirekte



Brenzkatechin-
derivate

Intermediärstoffe

Neuro-Sympatho-
mimetica

Abb. 5: Einteilung der Sympathomimetica nach FLECKENSTEIN.

Wirkung der Phenylalkylamine verstärkt wird. Ähnliche Befunde konnten BALZER und HOLTZ an Katzen erheben. Sie meinen, daß nur dann eine Steigerung der Wirkung eintritt, wenn die Amino-oxydase an der Stelle blockiert wird, an der die Freisetzung von Sympathin erfolgt (also im Bereich des postganglionären markscheidenlosen Neurons).

HORWITZ, GOLDBERG und SJOERDSMA verlegen den Angriffspunkt der Wirkungssteigerung der sympathomimetischen Substanzen in die Ganglien. Sie weisen darauf hin, daß Monoamino-oxydasehemmer von der Art des Marsilids ganglienblockierende Wirkungen haben (GILLESPIE, TERRY und SJOERDSMA; GERTNER). Ähnliche Anschauungen vertreten KAMIJO, KOELLE und WAGNER. Sie fanden in ihren Versuchen Adrenalinumkehr wie nach Vorbehandlung mit Ganglienblockern. Sie nehmen für die Adrenalinwirkung drei Reaktionsmöglichkeiten an. Die Struktur des Adrenalins und des Noradrenalins ermögliche folgende Reaktionen:

- 1.) Kombinationen mit Rezeptorstellen, die zur Erregung oder Hemmung führen können,

- 2.) Durchdringen zellulärer oder intrazellulärer Membranen, was sich als Schwinden des pharmakodynamischen Effektes äußert,
- 3.) Kombinationen mit Enzymen, die die letzte Stufe der Inaktivierung vollbringen.

KAMIJO, KOELLE und WAGNER nehmen weiterhin an, daß Substanzen, die die erforderlichen Strukturcharakteristiken besitzen, an irgendeiner dieser drei Reaktionen teilnehmen können. Die Beteiligung an einer oder allen der oben angegebenen Reaktionsmöglichkeiten führe

- 1.) zu sympathomimetischen Antworten oder zur adrenergischen Blockade, oder
- 2.) zur Potenzierung, oder
- 3.) zum Enzymabbau dieser Amine.

Anhand der in dieser Arbeit durchgeführten Versuche läßt sich zwischen den Hypothesen von BALZER und HOLTZ, HORWITZ et al., sowie KAMIJO, KOELLE und WAGNER keine Entscheidung treffen. Dennoch erscheint der Angriffspunkt an der postganglionären Nervenfaser am wahrscheinlichsten. Diese Annahme wird durch die Tatsachen gestützt, daß Cocain und Lokalanästhetica das Ruhe- und Membranpotential der Nervenfaser erhöhen (LÜTTGAU). Es potenziert - wie erwähnt - die Wirkung der Brenzkatechinderivate und schwächt die der Neurosympathomimetica. Ihm schreiben SCHÜMANN und WEIGMANN (1960) eine "membrandichtende" Wirkung zu, die den direkt wirkenden Sympathomimeticis den Weg zu den intrazellulären Hormonspeichern verlegen und sie dadurch unwirksam werden lassen. Die Potenzierung gerade der Neurosympathomimetica durch das Marsilid ließe an eine "membranlockernde" Wirkung der Monoamino-oxydasehemmer denken, die den indirekt wirkenden Sympathomimeticis das Durchdringen der Zellmembran erleichtert, während der Mechanismus der Adrenalinwirkung nicht beeinträchtigt wird.

Mit dem Problem der Potenzierung sympathomimetischer Substanzen nach Monoamino-oxydasehemmern ist die Frage nach der Ursache der Verlängerung des Effektes durch diese Substanzen eng verknüpft. Bei Novadral und Veritol läßt sich dieser Effekt beobachten, den schon GOLDBERG und SJOERDSMA sowie HORWITZ, GOLDBERG und SJOERDSMA beschrieben. Nach BACQ (1960) sensibilisiert das Metadrenalin ein Abbauprodukt des Adrenalins die Nickhaut für Sympathomimetica wie Metadrenalin und Adrenalin. Da Metadrenalin von der Monoamino-oxydase abgebaut wird, ist die Verlängerung des Effektes nach Monoamino-oxydasehemmern erklärlich. Verlängerung der Wirkung sympathomimetischer Substanzen konnte BACQ auch nach Ephedrin, Harmalin und Marsilid, Monoamino-oxydasehemmern, feststellen und auch einen sensibilisierenden Effekt des Cocains auf Metadrenalin beobachten.

Für die Therapie ergibt sich, daß man mit der Verordnung von kreislaufaktiven Substanzen vom Charakter der Sympathomimetica nach vorheriger Gabe von Monoamino-oxydasehemmern sehr vorsichtig sein muß, soweit sie peroral oder intramuskulär - und somit unsteuerbar - verabfolgt werden. Auch bei den mehr zentral wirkenden sympathomimetischen Substanzen sind Potenzierungen der Wirkung zu erwarten, wenn sie auch bei 3 Versuchspersonen nicht beobachtet werden konnten.

Zusammenfassung.

Bei 6 Probanden wurden Blutdruck und Pulsfrequenz vor und nach Behandlung mit Marsilid während intra-venöser Applikation von Adrenalin, Novadral und Veritol verglichen. Bei weiteren 7 Versuchspersonen wurden die Bestimmungen nur mit Novadral durchgeführt. Während bei Adrenalin keine Wirkungsveränderungen eintraten, erfolgten bei Novadral und Veritol signifikante Reduzierungen der Substanzmengen, die den Blutdruck des Vorversuches wiederherstellten. Die potenzierende Wirkung war bei Veritol ausgeprägter als bei Novadral. Sie hielt bei Novadral 2 - 3 Wochen je nach Dosierung an. Auch bei peroraler Applikation von Novadral wurden potenzierende Effekte beobachtet, während vor der Behandlung mit Marsilid mit 60 mg Novadral per os keine Effekte auf den Blutdruck zu registrieren waren. Es werden also die "Intermediärstoffe" und "Neurosympathomimetica" (FLECKENSTEIN) verstärkt, während dies bei den Brenzkatechinderivaten nicht der Fall ist (BALZER und HOLTZ). Die möglichen Ursachen der Wirkungsverstärkung werden diskutiert und auf die therapeutischen Konsequenzen dieses Effektes aufmerksam gemacht.

Literatur:

- AUERBACH, H.: Perorale Kreislaufbehandlung mit einer Substanz von Noradrenalincharakter.
Ärztl. Praxis 9, Nr. 41 (1957)
- AXELROD, J.: O-Methylation of Epinephrine and Other Catechols in vitro and in vivo.
Science 126, 400 (1957)
- AXELROD, J., INSCOE, K. K., SENOH, S. and WITKOP, B.:
O-Methylation the principal pathway for the metabolism of epinephrine and norepinephrine in the rat.
Biochim. et Biophys. Acta 27, 210 - 211 (1958)
- AXELROD, J. and LAROCHE, M.-J.:
Inhibitor of O-Methylation of Epinephrine and Norepinephrine in vitro and in vivo.
Science 130, 800 (1959)
- AXELROD, J., SENOH, S. and WITKOP, B.:
O-Methylation of Catechol Amines in vivo.
J. Biol. Chem. 233, 697 - 701 (1958)
- AXELROD, J. and TOMCHICK, R.:
Enzymatic O-Methylation of Epinephrine and Other Catechols.
J. Biol. Chem. 233, 702 - 705 (1958)
- AXELROD, J., WEIL-MALHERBE, H. and TOMCHICK, R.:
The Physiological Disposition of H^3 -Epinephrine and its Metabolic Metanephine.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 127, 251 - 256 (1959)
- BACQ, Z. M.: Arch. int. Physiol. 42, 340 (1936)
zit. n. AXELROD, J., WEIL-MALHERBE, H. and TOMCHICK, R., J. Pharmacol. Exp. Therap. 127, 251 - 256 (1959)
- BACQ, Z. M.: Diskussionsbemerkung zu
KIRSHNER, N.: The Metabolism of $(\alpha^{14}\text{-C})$ -
 $(+)$ -Adrenaline in the Cat.
in: A Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms, J. & A. Churchill, London, 1960, S. 59

BALZER, H. und HOLTZ, P.:

Beeinflussung der Wirkung biogener Amine durch
Hemmung der Aminoxydase.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.
Pharmakol. 227, 547 - 558 (1956)

BELLEAU, B.: Relationship between Agonists, Antagonists
and Receptor Sites.

in: A Ciba Foundation Symposium on Adrenergic
Mechanisms, J. & A. Churchill, London,
1960, S. 223 - 245

BERNHEIM, M. C. L.:

J. Biol. Chem. 93, 299 (1931)
zit. n. E. A. ZELLER: Oxidation of Amines
in: J. B. SUMNER and Karl MYRBÄCK:
"The Enzymes", Academic Press, Inc.,
New York 1951, Vol. II, 1, 536 - 544

BIEHL, J. H. and VILTER, R.:

J. Amer. Med. Assoc. 156, 1549 (1954)
zit. n. A. FELDSTEIN, H. HOAGLAND and
H. FREEMAN: Science 133, 500 (1959)

BIEHLER, W.: Über die Wirkung steigender, überhoher Dauer-
gaben von Veritol (β -(p-Oxyphenyl)-iso-
propylmethylamin) im Tierversuch.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.
Pharmakol. 210, 105 - 110 (1950)

BLASCHKO, H., RICHTER, D. and SCHLOSSMANN, H.:

J. Physiol. 90, 1 (1937)
zit. n. E. A. ZELLER: Oxidation of Amines.
in: J. B. SUMNER and Karl MYRBÄCK:
"The Enzymes", Academic Press, Inc.,
New York 1951, Vol. II, 1, 536 - 544

BLUMBERGER, K.: Die Anspannungs- und Austreibungszeit
beim Menschen.

Arch. f. Kreislaufforschg. 4, 203 - 292
(1940), S. 280: Veränderungen der Anspannungs-
und Austreibungszeit unter Veritol.

- BURN, J. H.: Brit. Med. J. 1952, 784
zit. n. v. EULER, U. S. and ZETTERSTRÖM, B.:
Acta physiol. scand. 33, suppl. 118,
26 - 31 (1955)
- BURN, J. H. and ROBINSON, J.:
Brit. J. Pharm. Chem. 6, 101 (1951)
zit. n. v. EULER, U. S. and ZETTERSTRÖM, B.:
Acta physiol. scand. 33, suppl. 118,
26 - 31 (1955)
- BURN, J. H. and ROBINSON, J.:
Brit. J. Pharm. Chem. 7, 304 (1952)
zit. n. v. EULER, U. S. and ZETTERSTRÖM, B.:
Acta physiol. scand. 33, suppl. 118,
26 - 31 (1955)
- CARLSSON, A. and HILLARP, N. A.:
Release of adenosine triphosphate along with
adrenaline and noradrenaline following
stimulation of adrenal medulla.
Acta physiol. scand. 37, 236 (1956)
zit. n. SCHÜMANN, H. J. und PHILIPPU, A.:
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.
Pharmakol. 241, 273 - 280 (1961)
- CREDNER, K. und NEUGEBAUER, K.:
Experimentelle Untersuchungen über die
Kreislauf- und Stoffwechselwirkungen des
p- und m-Oxyphenylaminoäthanolhydrochlorids.
Arzneimittelforschung 3, 462 - 465 (1953)
- CORNE, S. J. and GRAHAM, J. D. P.:
J. Physiol. 135, 339 (1957)
zit. n. GOLDBERG, L. I. and SJOERDSMA, A.:
J. Pharmacol. Exp. Therap. 127, 212 - 218
(1959)
- DAVISON, N. A.: The Mechanism of the Inhibition of De-
carboxylases by Isonicotinyl Hydrazide.
Biochim. et Biophys. Acta 19, 131 - 140
(1956)

- Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, Ausgabe 1955
Statistik und Medizin, S. 27 - 44
- DE SCHAEPPDRYVER, A. F. and KIRSHNER, N.:
Metabolism of Adrenaline after Blockade of
Monoamine Oxidase and Catechol-O-methyl-
transferase.
Science 133, 586 (1961)
- EDELHOFF, W.: Die orale Kreislaufbehandlung mit einem
Noradrenalin-derivat.
Med. Klinik 49, 413 - 414 (1954)
- ENGELHARDT, A. und SCHÜMANN, H. J.:
Vergleichende Untersuchungen mit Verbindungen
der Adrenalin- und Noradrenalin-Reihe.
Arzneimittelforschung 3, 205 - 208 (1953)
- v. EULER, U. S. and HELLNER-BJÖRKMAN, S.:
Effect of Amine Oxidase Inhibitors on the
Noradrenaline and Adrenaline Content of
Cat Organs.
Acta physiol. scand. 33, suppl. 118,
21 - 25 (1955)
- v. EULER, U. S. and ZETTERSTRÖM, B.:
The Role of Amine Oxidase in the Inactivation
of Catechol Amines injected in Man.
Acta physiol. scand. 33, suppl. 118,
26 - 31 (1955)
- FELDSTEIN, A., HOAGLAND, H. and FREEMAN, H.:
Monoamine Oxidase, Psychoenergizers and
Tranquilizers.
Science 133, 500 (1959)
- FLECKENSTEIN, A.: Konstitution und Wirkung sympathomimetischer
Amine. Neue Gesichtspunkte nach Ver-
suchen an der normalen und der denervierten
Nickhaut der Katze.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.
Pharmakol. 218, 117 - 119 (1953)

FLECKENSTEIN, A. und BASS, H.:

Zum Mechanismus der Wirkungsverstärkung und Wirkungsabschwächung sympathomimetischer Amine durch Cocain und andere Pharmaka. I. Mitteilung. Die Sensibilisierung der Katzennickhaut für Sympathomimetica der Brenzkatechin-Reihe.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmakol. 220, 143 - 156 (1953)

FLECKENSTEIN, A. und STÖCKLE, D.:

Zum Mechanismus der Wirkungsverstärkung und Wirkungsabschwächung sympathomimetischer Amine durch Cocain und andere Pharmaka. II. Mitteilung. Die Hemmung der Neurosympathomimetica durch Cocain.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmakol. 224, 401 - 415 (1955)

GADDUM, J. H.: Brit. Med. J. 1, 713 (1938)

zit. n. ZELLER, E. A.: Oxidation of Amines. in: J. B. SUMNER and Karl MYRBÄCK: "The Enzymes", Academic Press, Inc., New York 1951, Vol. II, 1, 536 - 544

GADDUM, J. H. and KWIATKOWSKI, S.:

The Action of Ephedrine.

J. Physiol. 94, 87 (1939)

zit. n. E. A. ZELLER: Oxidation of Amines. in: J. B. SUMNER and Karl MYRBÄCK: "The Enzymes", Academic Press, Inc., New York 1951, Vol. II, 1, 536 - 544

GARTNER, S. B.: Nature, Lond. 183, 750 (1959)

zit. n. GOLDBERG, L. I. and SJOERDSMA, A.: J. Pharmacol. Exp. Therap. 127, 212 - 218 (1959)

GILLESPIE, L. jr., TERRY, L. L., and SJOERDSMA, A.:

The Applikation of Monoamine-Oxidase Inhibitor, 1-Phenyl-2-Hydrazinopropane (JB-516), to the Treatment of Primary Hypertension. Amer. Heart J. 58, 1 - 12 (1959)

GOLDBERG, L. I. and SJOERDSMA, A.:

Effects of Several Monoamine Oxidase Inhibitors
on the Cardiovascular Actions of Naturally
Amines in the Dog.

J. Pharmacol. Exp. Therap. 127, 212 - 218
(1959)

GREEN, D. E. and RICHTER, D.:

Biochem. J. 31, 596 (1937)

zit. n. KAMIJO, K., KOELLE, G. B. and

WAGNER, H. H.: J. Pharmacol. Exp. Therap.
117, 213 - 227 (1956)

GRIESEMER, E. C., BARSKY, J., DRAGSTEDT, C. A., WELLS, J. A.
and ZELLER, E. A.: Potentiating Effect of
Iproniazid on the Pharmacological Action
of Sympathomimetic Amines.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 84, 699 - 701
(1953)

GUGGENHEIM, M.: Die biogenen Amine.

S. Karger Verlag, Basel, New York, 1951

S. 28 - 32

HARE, M. C. L.: Biochem J. 22, 968 (1928)

zit. n. E. A. ZELLER: Oxidation of Amines
in: J. B. SUMNER and Karl MYRBÄCK:

"The Enzymes", Academic Press, Inc.

New York 1951, Vol. II, 1, 536 - 544

HEEGAARD, E. V. and ALLES, G. A.:

J. Biol. Chem. 147, 505 (1943)

zit. n. E. A. ZELLER: Oxidation of Amines
in: J. B. SUMNER and Karl MYRBÄCK:

"The Enzymes", Academic Press, Inc.

New York 1951, Vol. II, 1, 536 - 544

HEIM, F.: Die Bedeutung der experimentellen Änderung
der Monoamino-oxydase-Aktivität für die
Adrenalinwirkung.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.

Pharmakol. 204, 520 - 542 (1947)

HEIM, F. und BÄNDER, A.:

Über die Beeinflussung hoher Adrenalin-
dosen durch Sympatol, Veritol, Pervitin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.
Pharmakol. 211, 287 - 291 (1950)

HIPPIUS, H. und KORENKE, H. D.:

Unerwünschte Wirkungen moderner Psycho-
pharmaka II. - Monoaminoxidase Inhibi-
toren.

Der Internist 1, 461 - 465 (1960)

HOLTZ, P.: Die Nebennierenmarkhormone.

in: R. AMMON und W. DIRSCHERL
"Fermente, Hormone, Vitamine"
G. Thieme Verlag, Stuttgart
1960, Bd. II, S. 423

HOLTZ, P., CREDNER, K. und KRONEBERG, G.:

Über das sympathicomimetische pressorische
Prinzip des Harnes ("Urosympathin").
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.
Pharmakol. 204, 228 - 243 (1947)

HOLTZ, P., KRONEBERG, G. und SCHÜMANN, H. J.:

Über das "Urosympathin" des Tierharnes.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.
Pharmakol. 209, 364 - 374 (1950)

HOLTZ, P., STOCK, K. und WESTERMANN, E.:

Über den Einfluß des Thyroxins und des
Hungerns auf die Aktivität der Monoamin-
oxydase und Dopadecarboxylase der Leber.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.
Pharmakol. 228, 322 - 330 (1956)

HORNYKIEWICZ, O.: Brit. J. Pharmacol. 13, 91 (1958)

zit. n. GOLDBERG, L. I. and SJOERDSMA, A.,
J. Pharmacol. Exp. Therap. 127, 212 - 218
(1959)

- HORWITZ, D., GOLDBERG, L. I. and SJOERDSMA, A.:
Increased Blood Pressure Responses to
Dopamine and Norepinephrine produced
by Monoamine Oxidase Inhibitors in Man.
J. Lab. Clin. Med. 56, 747 - 753 (1960)
- IMAIZUMI, R., HASHIMOTO, Y., OKA, M.:
Potentiation of Epinephrine Action.
Nature (Lond.) 191, 186 - 187 (1961)
- KACZMAREK, E. und PUPPE, H.:
Klinisch experimentelle Messungen zur
Kreislaufwirkung des m-Oxyphenylamino-
aethanol-Hydrochlorid.
Arzneimittelforschung 3, 208 - 210
(1953)
- KAMIJO, K., KOELLE, G. B. and WAGNER, H. H.:
Modification of the Effects of Sympatho-
mimetic Amines and of Adrenergic Nerve
Stimulation by 1-Isonicotinyl-2-Isopropyl-
hydrazine (IIH) and Isinicotinic Acid
Hydrazid (INH)
J. Pharmacol. Exp. Therap. 117, 213 - 227
(1956)
- KIRSHNER, N.: The Metabolism of (α - ^{14}C)-(+)-Adrena-
line in the Cat.
in: A Ciba Foundation Symposium on Adre-
nergic Mechanisms, J. & A. Churchill,
London 1960, 45 - 56
- KIRSHNER, N., Mc GOODALL, C. and ROSEN, L.:
Metabolism of dl-Adrenaline-2- C^{14} in the
Human.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 98, 627 - 630
(1958)
- KIRSHNER, N., Mc GOODALL, C. and ROSEN, L.:
The Effect of Iproniazid in the Metabolism
of DL-Epinephrine-2- C^{14} in the Human.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 127, 1 - 7
(1959)

KRONEBERG, G. und SCHÜMANN, H. J.:

Urosympathin.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.

Pharmakol. 209, 350 - 363 (1950)

KUSCHINSKY, G., LINDMAR, R., LÜLLMANN, H. und MUSCHOLL, E.:

Der Einfluß von Reserpin auf die Wirkung
der "Neuro-Sympathomimetica".

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.

Pharmakol. 240, 242 - 252 (1960)

LA BROSSE, E. H., AXELROD, J. and KETY, S.:

O-Methylation, the principal route of
metabolism of epinephrine in man.

Science 128, 593 - 594 (1958)

LÜTTGAU, H.-Chr.: Die Physiologie der markhaltigen Nerven-

faser. in: Medizinische Grundlagenforschung

Bd. II, Thieme Verlag, Stuttgart 1959, 55 - 100

MAYER- BIRKHOF, K. R.: Der Myocardinfarkt.

Therapie der Gegenwart 100, 364 (1961)

MECHELKE, K., BAUMGARTNER, F. und GUTTMANN, A.:

Über die Veränderungen der Anspannungs-
und Austreibungszeit sowie der physikali-
schen Kreislaufgrößen nach Sympatol, Veritol
und Ephedrin beim gesunden Menschen.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.

Pharmakol. 210, 317 - 327 (1950)

MECHELKE, K. und NUSSER, E.:

Vergleichende Untersuchungen der Kreislauf-
wirkung von Sympatol, p-Oxyphenylaminoethanol-
camphersulfonat (POPC) und Veritol beim
Menschen.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.

Pharmakol. 223, 100 - 106 (1954)

MUSCHOLL, E.: Die Hemmung der Noradrenalin Aufnahme des

Herzens durch Reserpin und die Wirkung
von Tyramin.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.

Pharmakol. 240, 234 - 241 (1960)

- PLETSCHER, A.: Die Wirkung von Isopropyl-isonicotinsäure
hydrazid auf den Stoffwechsel von Katechol-
aminen und 5-Hydroxytryptamin im Gehirn.
Schweiz. Med. Wschr. 50, 1532 - 1534 (1957)
- PRONNET, A.: Klinische Erfahrungen über ein schnell wir-
kendes, steuerbares Kreislaufmittel (Novadral)
Ärztl. Wschr. 12, 628 - 632 (1957)
- REBHUHN, J. and FEINBERG, S. M.:
The Role of Epinephrine and the Effect of
Amine Oxidase Inhibitor (Marsilid) in
Anaphylaxis in the Guinea Pig.
J. Allergy 25, 104 - 111 (1954)
- RICHTER, D.: The Inactivation of Adrenalin in Man.
J. Physiol. 98, 361 (1940)
zit. n. E. A. ZELLER: Oxidation of Amines.
in: J. B. SUMNER and Karl MYRBÄCK:
"The Enzymes", Academic Press, Inc.,
New York 1951, Vol. II, 1, 536 - 544
- RICHTER, D. and Mac INTOSH, F. G.:
A. J. Physiol. 135, 1 (1940 - 1942)
zit. n. E. A. ZELLER: Oxidation of Amines.
in: J. B. SUMNER and Karl MYRBÄCK:
"The Enzymes", Academic Press, Inc.,
New York 1951, Vol. II, 1, 536 - 544
- RICHTER, D. and TINGLEY, A. H.:
Amine Oxidase and Adrenaline.
zit. n. REBHUHN, J. and FEINBERG, S. M.:
J. Allergy 25, 104 - 111 (1954)
- ROSEN, F.: N. Y. Acad. Sci. 20 - 22, Nov. 1958
zit. n. REBHUHN, J. and FEINBERG, S. M.:
J. Allergy 25, 104 - 111 (1954)
- SCHAYER, R. W.: Studies of the Metabolism of B-C¹⁴-
dl-Adrenalin.
J. Biol. Chem. 189, 301 - 306 (1951 a)

- SCHAYER, R. W.: The Metabolism of Adrenalin Containing Isotopic Carbon.
J. Biol. Chem. 192, 875 - 881 (1951 b)
- SCHAYER, R. W. and SMILEY, R. L.: The Metabolism of Epinephrine Containing Isotopic Carbon III.
J. Biol. Chem. 202, 425 - 430 (1953)
- SCHAYER, R. W., SMILEY, R. L., DAVIS, K. J. and KOBAYASHI, Y.:
The Role of Monoamine Oxidase in Nor-Adrenaline Metabolism.
Amer. J. Physiol. 182, 285 - 286 (1955)
- SCHÜMANN, H. J.: Die Wirkung von Insulin und Reserpin auf den Adrenalin- und ATP-Gehalt der chromaffinen Granula des Nebennierenmarkes.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmakol. 233, 237 (1957/58 a)
- SCHÜMANN, H. J.: Über den Noradrenalin- und ATP-Gehalt sympathischer Nerven.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmakol. 233, 296 - 300 (1958 b)
- SCHÜMANN, H. J. und PHILIPPU, A.:
Untersuchungen zum Mechanismus der Freisetzung von Brenzkatechinaminen durch Tyramin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmakol. 241, 273 - 280 (1961)
- SCHÜMANN, H. J. und WEIGMANN, E.:
Über den Angriffspunkt der indirekten Wirkung sympathomimetischer Amine.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmakol. 240, 275 - 284 (1960)
- SCHWEIZER, W. und von PLANTA, P.:
Über die Wirkung von Isopropyl-Isonikotinsäurehydrazid bei 100 Fällen von Angina pectoris.
Schweiz. Med. Wschr. 88, 882 - 886 (1958)

- SPECTOR, S., PROKOP, D., SHORE, P. A. and BRODIE, B. B.:
Effect of Iproniazid and other monoamine
inhibitors on the norepinephrine and
serotonin in brain.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 122, 71 A (1958)
- TEUTSCH, W.: Orthostatische Kreislaufregulationsstörungen
und ihre Behandlung mit peroralen Gaben
von m-Oxyphenylaminoethanol (Novadral).
Med. Klinik 50, Heft 33 (1955)
- VÖLKER, R., KACZMAREK, E., und PUPPE, H.:
Untersuchungen über die Wirkungen von
Novadral.
Deutsche Med. Wschr. 79, 812 - 814 (1954)
- WEISSBACH, H., KING, W., SJOERDSMA, A., UDENFRIEND, S.:
J. Biol. Chem. 234, 81 (1959)
zit. n. FELDSTEIN, A., HOAGLAND, H., and
FREEMANN, H., Science 133, 500 (1959)
- ZELLER, E. A.: Oxidation of Amines.
in: J. B. SUMNER and Karl MYRBÄCK
"The Enzymes", Academic Press, Inc.,
New York 1951, Vol. II, 1, 536 - 544
- ZELLER, E. A. and BARSKY, J.:
In vivo Inhibition of Liver and Brain
Monoamine Oxidase by 1-Isonicotinyl-
2-Isopropyl Hydrazine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 81, 459 - 461
(1952)
- ZELLER, E. A., BARSKY, J., FOUTS, J. R., KIRCHHEIMER, W. F.
and VAN ORDEN, L.: Influence of the Isonicotini-
Acid Hydrazide (INH) and 1-Isonicotinyl-
2-isopropyl Hydrazide (IlH) on Bacterial and
Mammalian Enzymes.
Experientia 8, 349 - 350 (1952)

Herrn Prof. Dr. med. H. S p i t z b a r t h danke ich für die Überlassung des Themas der Dissertation und für seine Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. Duesberg, der mir die Möglichkeit zur Durchführung der Versuche im Laboratorium der Medizinischen Poliklinik in Mainz gegeben hat.

Außerdem danke ich Frl. Schlemmer und Herrn Albers für die freundliche Unterstützung bei den Selbstversuchen sowie den Versuchspersonen für ihre Bereitschaft, sich den Untersuchungen zu unterziehen.

L e b e n s l a u f .

Am 26. Mai 1935 wurde ich, Wilhelm Schoner, als Sohn des Chemikers Dr. Konrad Schoner und seiner Ehefrau Anna Marie, geb. Degel, zu Nürnberg geboren.

Die Volksschule besuchte ich 1941 - 1942 in Waldkappel und 1942 - 1945 in Fürstenhagen/Hessen, und anschließend von 1945 bis 1954 das Gymnasium Fride-ricianum in Erlangen, wo ich am 13. Juni 1954 die Reifeprüfung bestand.

Zu Beginn des Wintersemesters 1954/55 schrieb ich mich an der medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen ein, und unterzog mich hier nach fünf vorklinischen Semestern im Februar 1957 der ärztlichen Vorprüfung. Die klinischen Vorlesungen hörte ich an den Universitäten in Erlangen, Wien, Grenoble, Hamburg und Frankfurt/Main. Die ärztliche Prüfung legte ich an der Johann Wolfgang von Goethe-Universität im Jahre 1960 in Frankfurt/Main ab.

Von September 1960 bis Ende Juli 1961 war ich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz tätig. Seit August 1961 arbeite ich an der Frauenklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

